

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 4月 3日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-101081

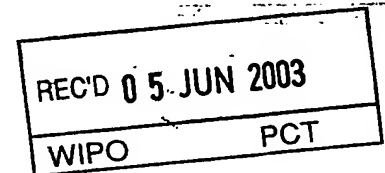
[ST.10/C]:

[JP2002-101081]

出 願 人

Applicant(s):

住友製薬株式会社

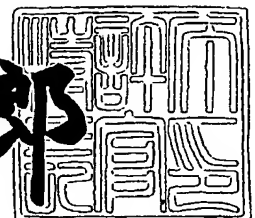


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17 II(a) OR (b)

2003年 4月22日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



Best Available Copy

出証番号 出証特2003-3029518

【書類名】 特許願

【整理番号】 132945

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C233/65

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社
社内

【氏名】 今▲崎▼ 尚士

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社
社内

【氏名】 北野 正史

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社
社内

【氏名】 藤林 達也

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社
社内

【氏名】 浅野 成宏

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100107629

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 敏夫

【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710701

【プルーフの要否】 要

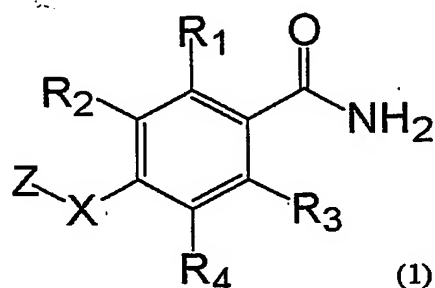
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンズアミド誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)：

【化1】



【式中、Xは単結合または置換もしくは無置換の低級アルキレン基（該低級アルキレン基の $-\text{CH}_2-$ 基は式： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基、またはベンゼン環またはシクロアルカン環（該シクロアルカン環内の $-\text{CH}_2-$ 基は式： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよい）によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができ、また該低級アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を、1または複数、同一または異なって形成することができる）を表す。

Zは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一もしくは異なって飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換

のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ もしくは $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{12}$ で表される基を表す。

n および m はそれぞれ独立して0、1、または2を表す。

R^5 および R^7 は、同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、または式： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ もしくは $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{12}$ で表される基を表す。

R^6 および R^9 は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表す。

R^{10} および R^{11} は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表すか、または R^{10} と R^{11} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和3～8員環の環状アミノ基（該

環状アミノ基は1以上の置換もしくは無置換のアルキル基、 $-S(O)_m R^{12}$ または $-OR^9$ で置換されていてもよい)を表す。

R^{12} は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基(これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい)、または水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項2】 Xが式： $-N(R^5)-$ 、 $-C(=O)N(R^6)-$ 、 $-CH_2N(R^5)-$ 、または $-O-$ で表される基である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項3】 Xが式： $-N(R^5)-$ で表される基である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項4】 R^1 もしくは R^3 の少なくとも一方が飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基(これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい)、またはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S(O)_m R^{12}$ で表される基である、請求項1、2または3記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項5】 R^1 もしくは R^3 の少なくとも一方が式： $-OR^9$ で表される基である、請求項1、2または3記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項6】 請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプ

ロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

【請求項 7】 請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する R h o キナーゼ阻害剤。

【請求項 8】 請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する、高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎系球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、A I D S、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療剤の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規な置換ベンズアミド誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する R h o キナーゼ阻害剤（R O C K - II 阻害剤、R O C α 阻害剤）に関する。

R h o キナーゼは、血管収縮（Nature, 389, 990-994, 1997、Circ. Res., 87, 195-2000, 2000）、血小板凝集（FEBS Lett., 466, 70-74, 2000、Blood, 94, 1665-1672, 1999）、気管支平滑筋収縮（Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200, 1999）、血管平滑筋増殖・遊走（Circ. Res., 84, 1186-1193, 1999、Atherosclerosis, 155, 321-327, 2001）、内皮増殖・遊走（Biochem. Biophys. Res. Commun., 269, 633-640, 2000）、ストレスファイバー形成（Science, 275, 1308-1311, 1997、J. Cell Biol. 150, 797-806, 2000）、心肥大（Hypertension, 35, 313-318, 2000）、Na/H交換輸送系活性化（EMBO J., 17, 4712-4722, 1998）、adducin活性化（J. Biol. Chem., 273, 5542-5548, 1998）、眼圧上昇（Invest. Ophthalmol. Visual Sci., 42, 137-44, 2001）、勃起不全（Nature Medicine., 7, 119-22, 2001）早産、網膜症、炎症、免疫疾患、A I D S、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管感染（国際公

開WO98/06433)等に関与していることが知られている。

従って、Rhoキナーゼ阻害作用を有する化合物は、Rhoキナーゼの阻害およびRhoキナーゼ阻害による Na^+/H^+ 交換輸送系阻害等の二次的な作用によって病態が改善されると考えられる疾患、例えば平滑筋弛緩作用に基づく高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息もしくは血小板凝集亢進による疾患（慢性動脈閉塞症、脳卒中）、細胞の過剰増殖・遊走・線維化（例えば線維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖、血管内皮細胞増殖など）抑制作用に基づく動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌等の疾患、および心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、骨粗鬆症などの骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、また網膜症、緑内障、勃起不全等の治療薬として有用である。

【0002】

【従来の技術】

Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物としては、国際公開WO98/06433号公報、国際公開WO99/64011号公報、および国際公開WO00/57914号公報に記載された化合物などが挙げられるが、これらの化合物と本発明の化合物とは構造上異なったものである。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、Rhoキナーゼ阻害活性を有し、上記疾患の治療剤として有用な化合物を提供することにある。

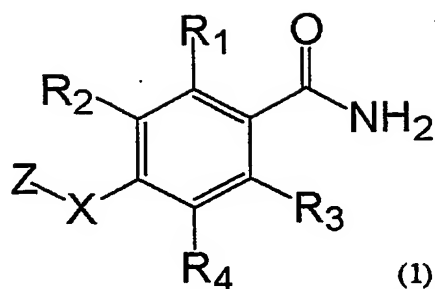
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、一般式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩（以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある）が優れたRhoキナーゼ阻害作用を有することを見出した。すなわち、本発明は、次のものに関する。

〔1〕 式(1)：

【化 2】



[式中、Xは単結合または置換もしくは無置換の低級アルキレン基（該低級アルキレン基の $-\text{CH}_2-$ 基は式： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基、またはベンゼン環またはシクロアルカン環（該シクロアルカン環内の $-\text{CH}_2-$ 基は式： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよい）によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができ、また該低級アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を、1または複数、同一または異なって形成することができる）を表す。

Zは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一もしくは異なって飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ もしくは $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{12}$ で

表される基を表す。

n および m はそれぞれ独立して 0、1、または 2 を表す。

R^5 および R^7 は、同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有しているもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、または式：
 $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは
 $-S(O)_mR^{12}$ で表される基を表す。

R^6 および R^9 は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有しているもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表す。

R^{10} および R^{11} は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有しているもよい）、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表すか、または R^{10} と R^{11} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和 3～8 員環の環状アミノ基（該環状アミノ基は 1 以上の置換もしくは無置換のアルキル基、 $-S(O)_mR^{12}$ または $-OR^9$ で置換されていてもよい）を表す。

R^{12} は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは

不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔2〕 Xが式： $-N(R^5)-$ 、 $-C(=O)N(R^6)-$ 、 $-CH_2N(R^5)-$ 、または $-O-$ で表される基である、〔1〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔3〕 Xが式： $-N(R^5)-$ で表される基である、〔1〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔4〕 R^1 もしくは R^3 の少なくとも一方が飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、またはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S(O)_mR^{12}$ で表される基である、〔1〕、〔2〕または〔3〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔5〕 R^1 もしくは R^3 の少なくとも一方が式： $-OR^9$ で表される基である、〔1〕、〔2〕または〔3〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔6〕 〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

〔7〕 〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するRhokinase阻害剤。

〔8〕 〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する、高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療剤の治療剤。

【0005】

本発明における各種の基を以下に説明する。なお、特に指示のない限り、以下の説明は各々の基が他の基の一部である場合にも該当する。

【0006】

飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基および飽和もしくは不飽和の多環式複素環基は、それぞれ以下に例示するそれぞれの飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環および飽和もしくは不飽和の多環式複素環の1個の水素原子が結合手に変わったものを意味する。

【0007】

飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、ベンゼンなどの3～8員の炭化水素環が挙げられる。

【0008】

飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環としては、例えば、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、アセフェナントリレン、1,2-ジヒドロナフタレン、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン、ベンゾシクロオクテン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロ-1H-インデンなどの炭素原子数16個以下の多環式炭化水素環が挙げられ、また、アダマンタン、ピシク

ロ[2, 2, 2]オクタン、ビシクロ[3, 3, 3]ウンデカン、ビシクロ[2, 2, 2]オクター-2-エン、ビシクロ[3, 3, 3]ウンデカー-2-エンなどの架橋を有する炭素原子数12個以下の多環式炭化水素環が挙げられる。

【0009】

飽和もしくは不飽和の単環式複素環としては、例えば、1～4個の窒素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～4個の窒素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環、1個の酸素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環、および1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環が挙げられる。

【0010】

1～4個の窒素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、ピロール、ピロリン、ピリジン、ジヒドロピリジン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾールなどが挙げられる。

【0011】

1～4個の窒素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環として例えば、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジンなどが挙げられる。

【0012】

1個の酸素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、フラン、ピランなどが挙げられる。

【0013】

1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、チオフェン、ジヒドロジチイン、ジヒドロジチオンなどが挙げられる。

【0014】

1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、オキサゾール、オキサジアゾール、イソキサゾールなどが挙げられる。

【0015】

1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環として例えば、モルホリン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

【0016】

1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾールなどが挙げられる。

【0017】

1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環として例えば、チアゾリジンなどが挙げられる。

【0018】

1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、ジヒドロオキサチンなどが挙げられる。

【0019】

飽和もしくは不飽和の多環式複素環としては、例えば1～4個の窒素原子を含有する飽和もしくは不飽和縮合複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環、1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環、1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環および1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環が挙げられる。

【0020】

1～4個の窒素原子を含有する飽和もしくは不飽和縮合複素環として例えば、インドール、イソインドール、インドリン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、インダゾール、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、プリン、プテリジン、フェナジン、カルボリニン、フ

エナントリジン、アクリジン、インドリン、イソインドリン、1, 2-ジヒドロイソキノリン、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ベンゾトリアゾール、テトラヒドロイミダゾピリジン、ベンズ [b] アゼピン、ベンズ [c d] インドール、シクロヘプタ [c d] インドール、ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン、シクロヘキサ [b] ピリジン、シクロヘプタ [b] ピリジン、ピロロ [1, 2, 3-d e] キノキサリン、ピロロ [3, 2, 1-h i] インドール、ピロロ [3, 2, 1-j k] [1] ベンズアゼピン、ピロロ [3, 2, 1-k l] [1] ベンズアゾシン、ピロロ [3, 2, 1-k l] ベンゾ [e] [1, 4] ジアゾシン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オクタヒドロインドール、キヌクリジン、1-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン、1-アザビシクロ [3, 2, 1] オクタンなどが挙げられる。

【0021】

1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンズオキサゾール、ベンズオキサジアゾール、フェノキサジン、ピロロ [1, 2, 3-d e] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [2, 1-c] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [3, 2, 1-k l] ベンズ [e] [4, 1] オキサゾシンなどが挙げられ、好ましくはベンズオキサゾール、ピロロ [1, 2, 3-d e] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [2, 1-c] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [3, 2, 1-k l] ベンズ [e] [4, 1] オキサゾシンが挙げられる。

【0022】

1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、1, 4-ベンゾチアジン、フェノチアジンなどが挙げられ、好ましくはベンゾチアゾール、1, 4-ベンゾチアジンが挙げられる。

【0023】

1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、クロメン、イソベンゾフラン、キサントン、イソクロ

マン、クロマン、ベンズ [b] オキセピンなどが挙げられ、好ましくはベンゾフラン、ベンズ [b] オキセピンなどが挙げられる。

【0024】

1 個の酸素原子と 1～2 個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、1, 4-ベンズオキサチン、フェノキサチンなどが挙げられる。

【0025】

らるは、

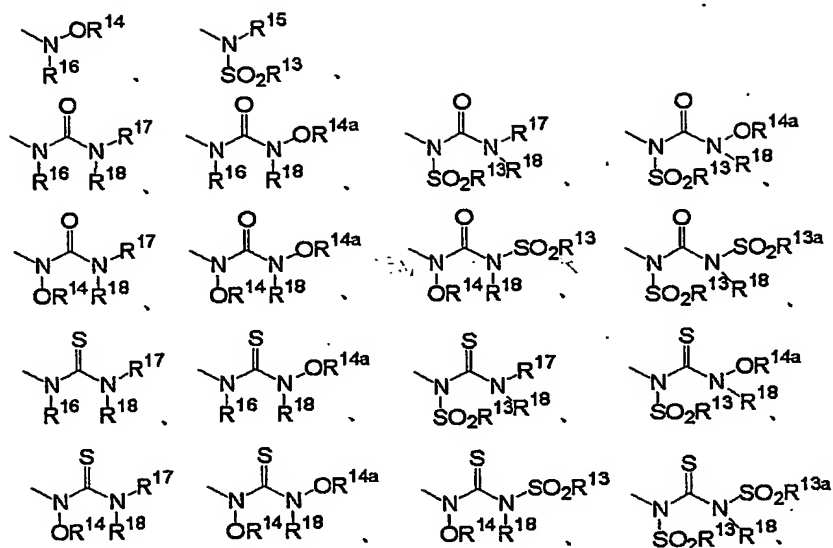
基を、

1～2 個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾチオフエン、ベンゾチイン、ベンゾチオピラン、チオクロマン、チアントレンなどが挙げられ、好ましくはベンゾチオフエン、ベンゾチオピラン、チオクロマンが挙げられる。

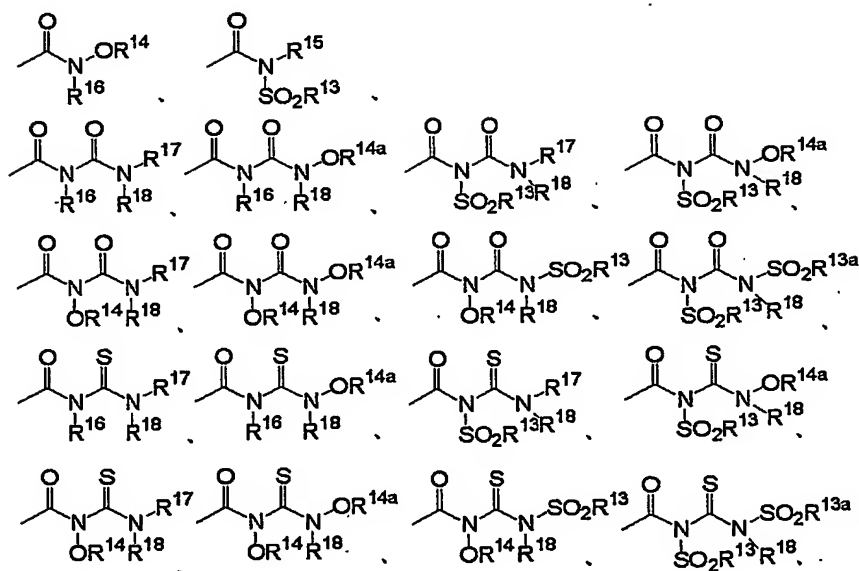
【0026】

飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環、フェニル基、ナフチル基、複素環基、アロイル基、飽和複素環-カルボニル基、および複素芳香族アシル基の置換基としては、1つもしくは複数、同一または異なっていてよく、例えば水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、複素環基、アシル基、(当該フェニル基、ナフチル基、複素環基、およびアシル基は、アルキル基、アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、またはハロゲン原子で 1 または複数、同一もしくは異なって置換されていてよい)、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$ 、

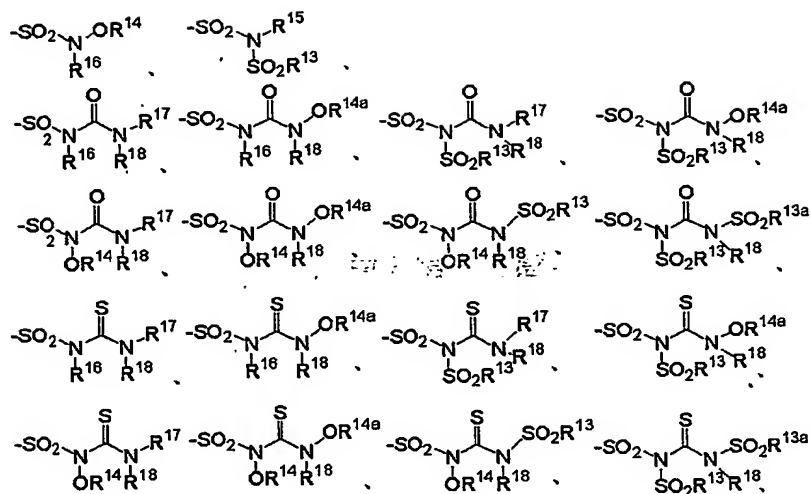
【化 3】



【化 4】



【化5】



【化6】



(Aは酸素原子、 $-S(O)_r-$ または $-N(R^{21})-$ を表し、

rは0、1または2の整数を表し、

R¹⁹ および R²¹ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、飽和もしくは不飽和の複素環基、またはアシル基を表し、環は3～8員の窒素原子1個と炭素原子からなる飽和複素環を表す) で表される基が挙げられる。

【0027】

R¹³ および R^{13a} は、互いに独立して、ヒドロキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、または飽和もしくは不飽和の複素環基を表す。

【0028】

R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、および R¹⁸ は、互いに独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、飽和もしくは不飽和の複素環基、またはアシル基を表すか、または R¹⁵ と R¹⁶、または R¹⁷ と R¹⁸ が互いに結合して、これ

らが結合する窒素原子と一緒にあって、環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和 3～8 員環の環状アミノ基（該環状アミノ基は 1 以上の置換もしくは無置換のアルキル基、 $-S(O)_n R^{13}$ 、 $-N(R^{14}) R^{14a}$ 、水酸基または $-OR^{14b}$ で置換されていてもよい）を表す。

【0029】

R^{14} 、 R^{14a} または R^{14b} は、互いに独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、または飽和もしくは不飽和の複素環基を表す。

【0030】

シクロアルキル基、シクロアルケニル基およびシクロアルカンカルボニル基の置換基としては、例えば 1～4 個、同一もしくは異なったアルキル基、置換アルキル基、水酸基、または式： $-OR^{14}$ 、 $-S(O)_n R^{13}$ 、 $-N(R^{15}) R^{16}$ 、 $-C(=O)N(R^{15}) R^{16}$ 、 $-S(O)_2 N(R^{15}) R^{16}$ もしくは $-S(O)_n R^{13}$ で表される基が挙げられる。

【0031】

複素環基には飽和もしくは不飽和の複素環基が含まれ、飽和もしくは不飽和の複素環基には飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環基が含まれる。

【0032】

アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの直鎖または分枝した炭素原子数 8 個以下のアルキル基が挙げられる。

【0033】

シクロアルカン環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなどの 3～8 員のシクロアルカン環が挙げられる。

【0034】

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペ

ンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの3～8員環シクロアルキル基が挙げられる。

【0035】

シクロアルケニル基としては、例えば1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキゼニル、3-シクロヘキセニルなどの3～8員環の二重結合を1つ有するシクロアルケニル基が挙げられる。

【0036】

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、プロペニル、2-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の炭素原子数6以下のアルケニル基が挙げられる。

【0037】

アルキニル基としては、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル等の炭素原子数6以下のアルキニル基が挙げられる。

【0038】

ハロゲン原子としては、例えばヨウ素、フッ素、塩素および臭素原子が挙げられる。

【0039】

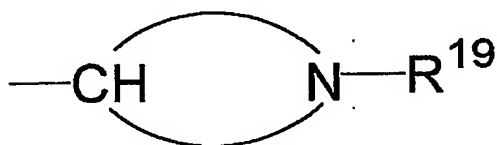
アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のアロイル基、例えば2-ピペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環-カルボニル基、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選

ばれる複素原子 1～2 個を含む 5 又は 6 員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

【0040】

置換アルキル基における置換基は、1 または複数、同一または異なって置換することができ、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アシル基、フェニル基、ナフチル基、飽和もしくは不飽和の複素環基、オキソ基、チオキソ基、および式： $-C(=O)N(R^{35})R^{36}$ 、 $-SO_2R^{33}$ 、 $-SO_2N(R^{35})R^{36}$ 、 $-N(R^{35})R^{36}$ もしくは式：

【化7】



(R^{19} は前記と同じ意味を表し、環は 3～8 員の窒素原子 1 個と炭素原子からなる飽和複素環基を表す。) で表される基が含まれる。

【0041】

R^{33} 、 R^{35} 、および R^{36} としては、それぞれ前記 R^{13} 、 R^{15} 、および R^{16} と同様の基が挙げられる。

【0042】

そのような置換アルキル基としては、例えば炭素原子数 3～6 のシクロアルキルで置換された炭素原子数 1～5 のアルキル基、炭素原子数 1～5 のポリハロアルキル基、炭素原子数 1～6 のヒドロキシアルキル基、炭素原子数 2～6 のアルコキシアルキル基、炭素原子数 2～6 のシアノアルキル基、炭素原子数 2～6 のカルボキシアルキル基、炭素原子数 3～8 のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素原子数 3～8 のアルカノイルアルキル基、炭素原子数 16 以下のアロイルアルキル基、置換基を有していてもよいフェニルもしくはナフチル-C1～C5 アルキル基、窒素原子が一つまたは二つの C1～C3 アルキルで置換されていてもよいカルバモイル-C1～C3 アルキル基、窒素原子が一つもしくは二つの C1～C3 アルキルまたは C7～C11 アラルキルで置換されていてもよいアミノ-

C1～C5アルキル基、飽和3～8員環状アミノ-C1～C3アルキル基等が挙げられる。

【0043】

代表的な置換アルキル基を挙げれば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチルなどの炭素原子数1～3のポリハロアルキル基、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチルなどの炭素原子数1～6のヒドロキシアルキル基、アミノメチル、アミノエチル、1-アミノエチル、などの炭素原子数1～5のアミノアルキル基、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルなどの炭素原子数1～6のアルコキシアルキル基、カルボキシエチル、カルボキシプロピルなどの炭素原子数2～6のカルボキシアルキル基、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチルなどの炭素原子数3～7のアルコキシカルボニルアルキル基、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、1-もしくは2-ナフチルメチルなどの、フェニルまたはナフチル-C1～C5アルキル基（フェニルまたはナフチル部分にC1～C3アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、水酸基、C1～C3アルコキシ基などの置換基を有していてもよい）、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルメチルなどの、窒素原子が一つもしくは二つのC1～C3アルキルで置換されていてもよいカルバモイル-C1～C3アルキル基、アミノエチル、アミノプロピル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノエチル、N-メチル-N-ベンジルアミノエチルなどの、窒素原子が一つもしくは二つのC1～C3アルキルまたはC7～C11アラルキルで置換されていてもよいアミノ-C1～C5アルキル基、1-ピロリジニルエチル、ピペリジノエチルなどの飽和3～8員環状アミノ-C1～C3アルキル基等が挙げられる。

【0044】

置換アルケニル基、置換アルキニル基、または置換アルカノイル基に於ける置換基も上記置換アルキル基と同様の基が挙げられる。これらの基の置換基も、1または複数、同一または異なって置換することができる。

【0045】

アラルキル基としては、フェニル基または多環式炭化水素環基で置換されたアルキル基が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

R^{10} と R^{11} 、 R^{15} と R^{16} 、 R^{17} と R^{18} 、または R^{35} と R^{36} が互いに結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和 3 ～ 8 員環の環状アミノ基のヘテロ原子としては、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子が挙げられ、具体的には例えば窒素原子を 1 ～ 3 個含む 3 ～ 8 員環基または窒素原子 1 個および酸素原子 1 個を含む 3 ～ 8 員環基が挙げられ、さらに具体的には 1-ピロリジニル、1-ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、1-(4-メチル)ピペラジニル等が挙げられる。

【 0 0 4 7 】

式： $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、または $-S(O)_2R^{13a}$ で表される基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基などの炭素原子数 8 以下のアルキルスルホニル基が挙げられ、式： $-S(O)_mR^{12}$ で表される基としては、上記の基のほか対応するアルキルスルフィニル基またはアルキルチオ基、またはスルホ基を挙げることができる。

【 0 0 4 8 】

低級アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基の置換基としては、1 または複数、同一または異なって、前記置換アルキルの置換基と同様の基が挙げられる。

【 0 0 4 9 】

低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、2-メチルトリメチレン等の直鎖または分枝した炭素原子数 10 以下のアルキレン基が挙げられる。

【 0 0 5 0 】

アルコキシカルボニル基としては、アルキル基の結合部位に式： $-C(=O)O-$ で表される基の酸素原子側が結合した基が挙げられる。

【 0 0 5 1 】

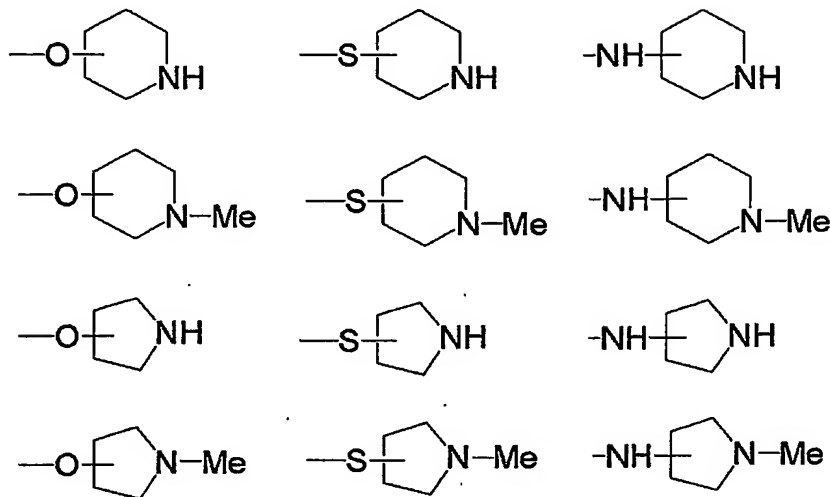
式：

【化 8】



で表される基としては例えば、

【化 9】



で表される基が挙げられる。

【0052】

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式（1）の化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシ基を有する化合物であればそのカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。

【0053】

また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。

【0054】

また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。

【0055】

また例えばスルホ基を有する化合物であれば、そのスルホ基がアルキル基により置換されスルホン酸エステルとなった化合物が挙げられる。

【0056】

また例えば、ホスホノ基を有する化合物であれば、そのホスホノ基が1つまたは2つのアルキル基により置換され、ホスホン酸モノエステルまたはホスホン酸ジエステルとなった化合物が挙げられる。

【0057】

これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数1～6のアルコキシ基等により）されていてもよい。好ましい例としては、次のものが挙げられる。

(a) 例えばカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物についての例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、ピバロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニルが挙げられる。

(b) 例えばスルホ基がアルコキシスルホニル基となった化合物についての例としてはメトキシスルホニル、エトキシスルホニルなどの低級（例えば炭素数1～6）アルコキシスルホニル、メトキシメトキシスルホニル、エトキシメトキシスルホニル、2-メトキシエトキシスルホニル、2-メトキシエトキシメトキシスルホニル、ピバロイロキシメトキシスルホニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数1～6）アルコキシスルホニルが挙げられる。

(c) 例えばホスホノ基がアルコキシホスホリル基となった化合物についての例としてはメトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル、エトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、などの低級（例えば炭素数

1～6) (モノーまたはジー) アルコキシホスホリルや、メトキシメトキシ (ヒドロキシ) ホスホリル、エトキシメトキシ (ヒドロキシ) ホスホリル、2-メトキシエトキシ (ヒドロキシ) ホスホリル、2-メトキシエトキシメトキシ (ヒドロキシ) ホスホリル、ピバロイロキシメトキシ (ヒドロキシ) ホスホリル、ビス (メトキシメトキシ) ホスホリル、ビス (エトキシメトキシ) ホスホリル、ビス (2-メトキシエトキシ) ホスホリル、ビス (ピバロイロキシメトキシ) ホスホリル、などのアルコキシ基により置換された低級 (例えば炭素数 1～6) (モノーまたはジー) アルコキシホスホリルが挙げられる。

【0058】

式 (1) で表される化合物もしくはそのプロドラッグは、必要に応じて医薬として許容される塩とすることができる。そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩；および、

たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンとの塩等が挙げられる。

また、式 (1) で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

【0059】

本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当

な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1~2000mg好ましくは1~200mgを1回または数回（例えば2~4回）に分けて投与することができる。

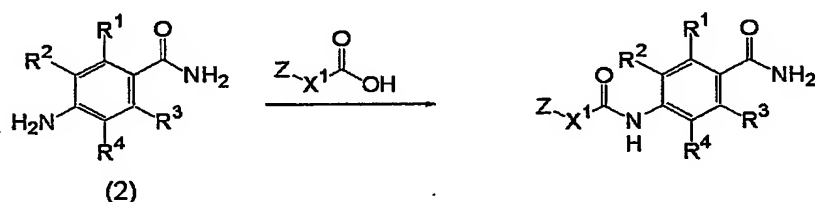
【0060】

式（1）で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

【0061】

（A） 式（1）におけるXが式： $-X^1-C(=O)NH-$ で表される基である化合物（式中、 X^1 は前記Xのうちこの場合の式： $-C(=O)NH-$ のように特定の基で表される部分以外の部分を表す。Zは前記と同じ意味を表す。）は、例えば次のようにして合成することができる。

【化10】



（式中、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および X^1 は前記と同じ意味を表す。）

式（2）で表される化合物を、例えば縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $ZCOOH$ で表される化合物と反応させることにより、あるいは、塩基の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、対応する酸ハロゲン化物または酸無水物などと反応させることにより、式（1）におけるXが式： $-X^1-C(=O)NH-$ で表される基である化合物を製造することができる。

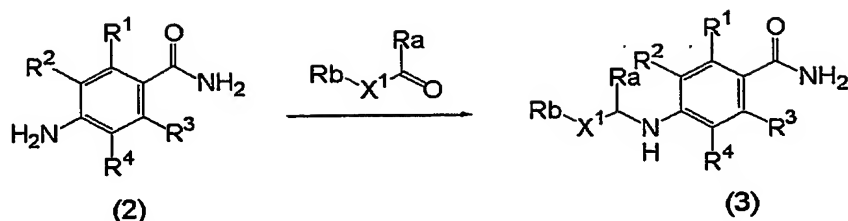
縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIPC）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド（WSC）、ペンゾトリアゾール-1-イルート

リス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩（BOP）、ジフェニルホスホニルジアミド（DPPA）、N，N-カルボニルジイミダゾール（Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962)）などの縮合剤が用いられ、必要に応じて、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド（HOSu）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン（HOOBT）などの添加剤を加えることができる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、およびトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が挙げられる。酸ハロゲン化物としては酸クロリドまたは酸ブロミドが挙げられる。

【0062】

(B) 式(1)における式： $Z-X-$ で表される基が式： $R^b-X^1-CH(R^a)NH-$ で表される基である化合物（式中、 R^a は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表し、 R^b が飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表し、 X^1 が前記と同じ意味を表すか、または X^1 が単結合を表し、 R^a および R^b が一緒になって、それらが結合する炭素原子と一緒に、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。）は、例えば次のようにして合成することができる。

【化 1 1】



(式中、 R^a 、 R^b 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記と同じ意味を表す。)

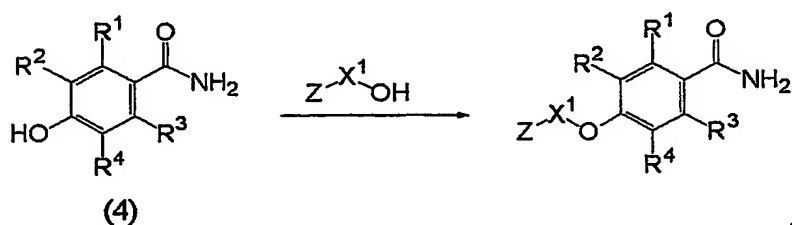
式(2)で表される化合物を、例えば還元剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $R^a - X^1 - C(=O)R^b$ で表される化合物と還元的アミノ化反応させることにより、式(1)においてXが式： $R^b - X^1 - CH(R^a)NH-$ で表される基である、式(3)で表される化合物を製造することができる。

還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの複合水素化合物やジボランなどの還元剤を用いることができる。またナトリウム、ナトリウムアマルガム、あるいは亜鉛-酸による還元や、鉛、白金を陰極とした電気還元も用いることができる。溶媒としては、例えば、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0063】

(C) 式(1)におけるXが式： $-X^1-O-$ で表される基(式中、 $-X^1$ は前記と同じ意味を表す。)である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。

【化 1 2】



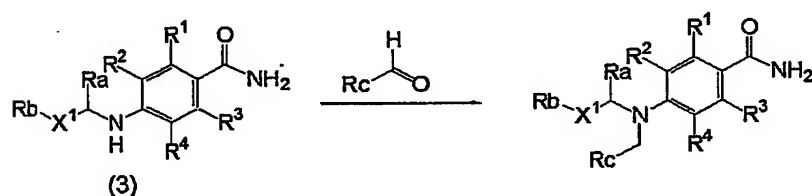
(式中、Z、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記と同じ意味を表す。)

式(4)で表される化合物を、例えばトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチルの存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $Z-X^1-OH$ で表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式： $-X^1-O-$ で表される基である化合物を製造することができる。アゾジカルボン酸ジエチルと同様に、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなどのアゾジカルボン酸ジアルキル、またはアゾジカルボン酸ジベンジルなどのアゾジカルボン酸ジアラルキル等を用いることも出来る。

【0064】

(D) 式(1)における式： $Z-X-$ で表される基が式： $R^b-X^1-CH(R^a)N(CH_2R^c)-$ で表される基である化合物(式中、 R^a 、 R^b 、および X^1 は前記と同じ意味を表す。 R^c は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは不飽和の多環式複素環基(これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい)を表す。)は、例えば次のようにして合成することができる。

【化13】



(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記と同じ意味を表す。)

式(3)で表される化合物を、例えば還元剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $R^cC(=O)H$ で表される化合物と還元的アミノ化反応させることにより、式(1)において式： $Z-X-$ で表される基が式： $R^b-X^1-CH(R^a)N(CH_2R^c)-$ で表される基である化合物を製造することができる。

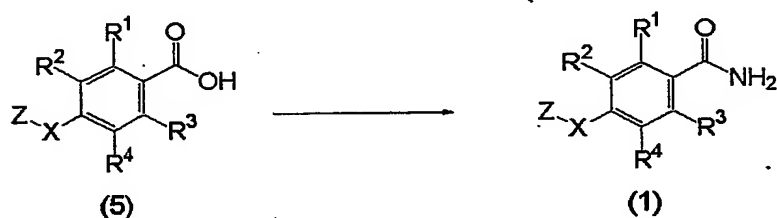
還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リ

チウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの複合水素化合物やジボランなどの還元剤を用いることができる。またナトリウム、ナトリウムアマルガム、あるいは亜鉛-酸による還元や、鉛、白金を陰極とした電気還元も用いることができる。溶媒としては、例えば、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0065】

(E) 式(1)で表される化合物はまた、例えば次のようにして合成することもできる。

【化14】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、およびZは前記と同じ意味を表す。)

式(5)で表される化合物を、例えば縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、例えば塩化アンモニウムなどのアミンと反応させることにより、式(1)で表される化合物を製造することができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホニルジアミド(DPPA)、N,N-カルボニルジイミダゾール(Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962))などの縮合剤が用いられ、必要に応じて、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)などの添加剤を

加えることができる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0066】

以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボン酸基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基、カルボキシル基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法）。

例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、例えば、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができ、アミノ基の保護基は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。

カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1,2-ジメトキシエタンなどの溶媒中で酸で処理

し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

【0067】

式(1)で表される化合物は、光学的非対称中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体としてまたは、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

【0068】

【実施例】

以下に本発明を実施例および試験例によりさらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の実施例及び試験例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

【0069】

実施例1

N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3-ニトロベンズアミドの合成

2-ニトロ安息香酸(245mg, 1.46mmol)のトルエン(2ml)溶液に、0℃にて塩化チオニル(1ml)を加え、室温で1時間、50℃で2時間、80℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた酸クロライドのテトラヒドロフラン(2ml)懸濁液を、0℃にて、p-アミノベンズアミド・1/4水和物(169mg, 1.20mmol)とトリエチルアミン(0.33ml, 2.4mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)懸濁液に滴下し、室温で1時間攪拌した。次に、反応液に水を加えて析出した固体を濾過し、濾上物をメタノールで洗浄後乾燥し、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3-ニトロベンズアミド(0.340g, 99%)を得た。

MS : $m/z = 286 (M+1)$

【0070】

実施例 2

N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミドの合成

3-ジメチルアミノ安息香酸 (2 g, 12.1 mmol) のトルエン (7 ml) 溶液に、室温にて塩化チオニル (1.5 ml, 60.5 mmol) を加え、70℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた酸クロライドのテトラヒドロフラン (16 ml) 懸濁液を、0℃にて、p-アミノベンズアミド・1/4水和物 (1.42 g, 10.1 mmol) とトリエチルアミン (2.4 ml) のテトラヒドロフラン (16 ml) 懸濁液に滴下し、室温で30分間攪拌した。次に、反応懸濁液を水、エタノール、ジエチルエーテルを用いて濾過し、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミド (1.32 g, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.96 (6H, s), 6.92 (1H, br), 7.15-7.30 (3H, m), 8.32 (1H, dd, $J=8.2, 8.2\text{ Hz}$), 7.80-7.92 (5H, m), 10.31 (1H, s).

【0071】

実施例 3

3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド・塩酸塩の合成

(a) 3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミドの合成

実施例 1 で得た N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3-ニトロベンズアミド (325 mg, 1.14 mmol) のエタノール (5 ml) 懸濁液に、10%-パラジウム/炭素 (30 mg) を加え、水素雰囲気下、常温常圧にて4時間攪拌し、接触還元を行なった。反応液を、テトラヒドロフラン/メタノール (2/1) 混合溶液で溶解した後に、セライト濾過した。溶媒を減圧留去して得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（テトラヒドロフラン／メタノール／トリエチルアミン＝100／10／1で溶出）で精製し、3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド（411mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 5.35 (2H, br), 6.75-6.78 (1H, m), 7.05-7.11 (2H, m), 7.16 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.25 (1H, br), 7.79-7.94 (5H, m), 10.28 (1H, br).

(b) 3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド・塩酸塩の合成

3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド（411mg）のテトラヒドロフラン（20ml）／メタノール（10ml）の混合溶液に、室温にて4N-塩酸／1, 4-ジオキサン（1ml）を加え攪拌した後に、析出した固体を濾取して乾燥し、3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド・塩酸塩（294mg, 89%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 7.28 (1H, br), 7.42 (1H, dd, $J=1.2, 7.9\text{ Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.72-7.75 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, br), 10.58 (1H, br).

【0072】

実施例4

4-[(3-ニトロベンジル) アミノ] ベンズアミドの合成

p-アミノベンズアミド・1/4水和物（489mg, 3.47mmol）の1, 2-ジクロロエタン（15ml）溶液に、室温にて3-ニトロベンズアルデヒド（500mg, 3.31mmol）、酢酸（199 μ l, 3.47mmol）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.12g, 5.29mmol）を加え、14時間攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／

メタノール=50/1で溶出)で精製し、4-[(3-ニトロベンジル) アミノ] ベンズアミド (168 mg, 19%) を得た。

融点: 178~180℃

【0073】

実施例 5

N-[4-(アミノカルボニル) フェニル] -3-(メチルスルホニル) ベンズアミドの合成

3-メチルスルホニル安息香酸 (500 mg, 2.50 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液に、室温にて塩化チオニル (72.9 μ l, 8.03 mmol) を加え、80℃で1時間攪拌した後に、更にN,N-ジメチルホルムアミド (3滴) を加え、80℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた酸クロライドを、室温にて、p-アミノベンズアミド・1/4水和物 (351 mg, 2.50 mmol) とトリエチルアミン (418 μ l, 3.00 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 懸濁液に加え、終夜攪拌した。次に、反応液を水に注ぎ得られた析出物を濾過し、更に酢酸エチルで洗浄して、N-[4-(アミノカルボニル) フェニル] -3-(メチルスルホニル) ベンズアミド (592 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.29 (3H, s), 7.29 (1H, br s), 7.83 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.91 (1H, br s), 8.16 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.47 (1H, s), 10.71 (1H, s).

【0074】

実施例 6

4-アセチル-N-[4-(アミノカルボニル) フェニル] ベンズアミドの合成

p-アセチル安息香酸 (1.97 g, 12.0 mmol) のトルエン (20 ml) 溶液に、0℃にて塩化チオニル (8.9 ml, 120 mmol) を加え、室温で15分間、70℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた酸クロラ

イドのテトラヒドロフラン (16 ml) 懸濁液を、0℃にて、p-アミノベンズアミド・1/4水和物 (1.41 g, 10.0 mmol) とトリエチルアミン (2.8 ml, 20.1 mmol) のテトラヒドロフラン (16 ml) 懸濁液に滴下し、室温で終夜攪拌した。次に、反応懸濁液を濾過し、濾上物を水で洗浄後乾燥し、4-アセチル-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド (2.92 g, 86%) を得た。

融点: 283~284℃ (分解)

【0075】

実施例 7

N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミドの合成

(a) エチル 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボキシレートの合成

エチル 4-ピペリジンカルボキシレート (15.0 g, 95.4 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、室温にて塩化ベンジル (13.2 ml, 115 mmol)、炭酸カリウム (19.8 g, 143 mmol) を加え、120℃にて1.5時間攪拌した。次に、反応懸濁液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1で溶出) で精製し、エチル 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボキシレート (17.7 g, 75%) を得た。

(b) 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボン酸の合成

エチル 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボキシレート (16.1 g, 65.1 mmol) のテトラヒドロフラン (70 ml) / 1,4-ジオキサン (70 ml) 混合溶液に、室温にて4N-水酸化ナトリウム水溶液 (35 ml) を加えて、終夜攪拌した。次に、2N-塩酸を加えてpH7とし、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノールに懸濁した後に、濾過して得られた濾液を減圧濃縮して、1-ベンジル-4-ピペリジンカルボン酸 (13.6 g, 95%) を得た。

(c) N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミドの合成

1-ベンジル-4-ピペリジンカルボン酸 (2.19 g, 9.99 mmol)

のトルエン (17 ml) 溶液に、室温にて塩化チオニル (7.3 ml, 100 mmol) を加え、室温で20分間、80℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた酸クロライドの塩化メチレン (13 ml) 溶液を、0℃にて、p-アミノベンズアミド・1/4水和物 (1.17 g, 8.32 mmol) とトリエチルアミン (2.3 ml, 16.5 mmol) の塩化メチレン (13 ml) 懸濁液に滴下し、室温で終夜攪拌した。次に、反応懸濁液を濾過して得られた固体に、水を加え、更に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH8とした。得られた懸濁液を濾過、乾燥し、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド (1.05 g, 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.62-1.72 (4H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.83-2.87 (2H, m), 3.45 (2H, s), 7.22-7.32 (6H, m), 7.63-7.65 (2H, m), 7.75-7.81 (3H, m), 10.07 (1H, s).

【0076】

実施例 8

N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

実施例7で得たN-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド (400 mg, 1.19 mmol) のエタノール (20 ml) 懸濁液に、ギ酸アンモニウム (400 mg)、10%-パラジウム/炭素 (80 mg) を加え、5時間還流した。更に、ギ酸アンモニウム (400 mg)、10% Pd-C (80 mg)、1N-塩酸 (数滴) を加え、1.5時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド (214 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.43-1.54 (2H, m), 1.64-1.68 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.37-2.50 (2H, m), 2.93-2.98 (2H, m), 7.20 (1H, b

r s), 7.63-7.66 (2H, m), 7.74-7.81 (3H, m), 10.05 (1H, s).

【0077】

実施例9

N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩の合成

実施例8で得たN-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド (317mg, 1.28mmol) のクロロホルム (6ml) / メタノール (44ml) 混合溶液に、室温にて1N-塩酸/ジエチルエーテル (2.0ml, 2.0mmol) を加え、20分間攪拌した。次に、反応懸濁液を濾過して、得られた固体を乾燥し、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩 (247mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.75-1.98 (4H, m), 2.63-2.71 (1H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.30-3.33 (2H, m), 7.23 (1H, br s), 7.66 (2H; d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.85 (1H, br s), 8.57 (1H, br s), 8.88 (1H, br s), 10.35 (1H, s).

【0078】

実施例10

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン (1.89g, 9.99mmol) の1,2-ジクロロエタン (40ml) 溶液に、室温にてp-アミノベンズアミド (1.28g, 9.10mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.28g, 14.5mmol) 及び酢酸 (0.6ml, 10.5mmol) を添加し、終夜攪拌した。反応終了後、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、洗浄後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に、酢酸エチル (26ml) を加え、懸濁させた。懸濁液を濾過し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(酢酸エチル/メタノール=100/1で溶出)で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド(0.84 g, 27%)を得た。

融点: 192~193℃

【0079】

実施例 11

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド・塩酸塩の合成

実施例 10 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド(309 mg, 0.999 mmol) のテトラヒドロフラン(12.5 ml) 溶液に、室温にて 1N-塩酸/エーテル溶液(2.5 ml, 2.50 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。懸濁液を濾過して得られた析出物を、メタノール(6 ml)/水(7 滴) 混合溶媒から再結晶化し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド・塩酸塩(117 mg, 30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.77-1.91 (2H, m), 2.05-2.09 (2H, m), 2.94-3.75 (5H, m), 4.25-4.29 (2H, s), 6.58-6.67 (1H, m), 7.44-7.46 (3H, m), 7.62-7.67 (4H, m), 10.98 (1H, m)。

【0080】

実施例 12

4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例 10 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド(400 mg, 1.19 mmol) のエタノール(15 ml) 溶液に、室温にてギ酸アンモニウム(400 mg)、10%-パラジウム/炭素(80 mg) を添加し、9 時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣のエタノール(6 ml) 溶液に、室温にて 1N-塩酸/エーテル溶液(3 ml, 3.00 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。懸濁液を濾

過して得られた析出物を、メタノール (5 ml) / 水 (0.5 ml) 混合溶媒から再結晶化し、4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミド (143 mg, 37%) を得た。

融点: 292~294℃ (分解)

【0081】

実施例 13

N-[4-(アミノカルボニル) フェニル]-1-ベンジルピペリジン-3-カルボキサミドの合成

(a) エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレートの合成

エチル 3-ピペリジンカルボキシレート (6.55 g, 40.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、塩化ベンジル (5.5 ml, 47.8 mmol) 及び炭酸カリウム (8.3 g, 60.1 mmol) を添加し、100℃にて10時間攪拌した。反応終了後、濾過し、濾液をトルエンと共に沸濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1で溶出) で精製し、エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレート (7.45 g, 75%) を得た。

(b) 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸の合成

エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレート (7.00 g, 28.3 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) と 1,4-ジオキサン (30 ml) との混合溶液に、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、室温にて4時間攪拌した。再度4N-水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加えた後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、氷冷下において2N-塩酸 (15 ml) を加え中和し、混合物をトルエンを用いて沸濃縮した。残渣をエタノールに懸濁させ、濾過後、濾液を濃縮して、1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸 (6.3 g, 100%) を得た。

(c) N-[4-(アミノカルボニル) フェニル]-1-ベンジルピペリジン-3-カルボキサミドの合成

1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸 (1.37 g, 6.23 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (28 ml) 溶液に、室温にて p-アミノベンズ

アミド (0.92 g, 6.54 mmol)、トリエチルアミン (1.3 ml, 9.33 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (1.79 g, 9.34 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (0.93 mg, 6.88 mmol) を添加し、終夜攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=95/5で溶出) で精製し、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジルピペリジン-3-カルボキサミド (551 mg, 26%) を得た。

融点: 211~212℃

【0082】

実施例 14

N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミドの合成

実施例 13 で得た N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジルピペリジン-3-カルボキサミド (400 mg, 1.19 mmol) のエタノール (15 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (400 mg)、10%-パラジウム/炭素 (80 mg) を添加し、4 時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮し、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミド (282 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.33-1.37 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.39-2.43 (1H, m), 2.55-2.62 (1H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 7.20 (1H, br s), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.79 (3H, m), 10.14 (1H, s).

【0083】

実施例 15

4- { [(4-アミノシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} ベンズアミドの合成

(a) 4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸の合成

4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (4.30 g, 30.0 mmol) の tert-ブタノール (53 ml) 懸濁液に、室温にて水酸化ナトリウム (1.25 g, 31.3 mmol) の水 (23 ml) 溶液、及びジ-tert-ブチルジカーボネート (6.82 g, 31.2 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応終了後、水 (90 ml) を注ぎ、ヘキサンで抽出した。水層に氷冷下にて2N-塩酸を加え中和した後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 (6.58 g, 90%) を得た。

(b) tert-ブチル 4- [{ [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ} カルボニル] シクロヘキシルカルバメートの合成

4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 (1.46 g, 6.23 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (28 ml) 溶液に、室温にてp-アミノベンズアミド (0.92 g, 6.54 mmol)、トリエチルアミン (1.3 ml, 9.33 mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1.79 g, 9.34 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (0.93 g, 6.88 mmol) を添加し、終夜攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後に濾過した。得られた固体を、更に水に懸濁させた後に、濾過して得られた固体を乾燥し、tert-ブチル 4- [{ [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ} カルボニル] シクロヘキシルカルバメート (1.11 g, 49%, cis/trans混合物) を得た。

(c) 4- { [(4-アミノシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} ベンズアミドの合成

tert-ブチル 4- [{ [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ} カルボニル] シクロヘキシルカルバメート (290 mg, 0.802 mmol) の

塩化メチレン (5 ml) 懸濁液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (3.4 ml) を添加し、終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去して得られた残査を、水に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。水溶液を濃縮する際に得られた析出物を濾過し、乾燥することにより、4- { [(4-アミノシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } ベンズアミド (29 mg, 収率: 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.01-2.36 (m), 6.54 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.63-7.95 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 9.95-10.03 (1H, m)。

【0084】

実施例 16

trans-4- { [(4- (アミノメチル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ } ベンズアミドの合成

(a) trans-4- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } シクロヘキサノカルボン酸の合成

trans-4- (アミノメチル) シクロヘキサノカルボン酸 (3.15 g, 20.0 mmol) の tert-ブタノール (35 ml) 懸濁液に、室温にて水酸化ナトリウム (834 mg, 20.9 mmol) の水 (15 ml) 溶液、及びジ-tert-ブチルジカーボネート (4.55 g, 20.8 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応終了後、水 (60 ml) を注ぎ、ヘキサンで抽出した。水層に氷冷下にて 2N-塩酸を加え中和した後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、trans-4- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } シクロヘキサノカルボン (4.98 g, 97%) を得た。

(b) trans-tert-ブチル (4- { [(4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } カルボニル) シクロヘキシル) メチルカルバメートの合成
trans-4- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } シクロヘキサノカルボン酸 (1.60 g, 6.23 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (28 ml) 溶液に、p-アミノベンズアミド (0.92 g, 6.5

4 mmol)、トリエチルアミン (1.3 ml, 9.33 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1.79 g, 9.34 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (0.93 g, 6.88 mmol) を添加し、室温にて終夜攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後に濾過した。得られた固体を、更に水に懸濁させた後に、濾過して得られた固体を乾燥し、trans-tert-ブチル

(4-[[[4-(アミノカルボニル)フェニル]アミノ]カルボニル]シクロヘキシル)メチルカルバメート (1.24 g, 収率: 53%) を得た。

(c) trans-4-[[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル]アミノ]ベンズアミドの合成

trans-tert-ブチル (4-[[[4-(アミノカルボニル)フェニル]アミノ]カルボニル]シクロヘキシル)メチルカルバメート (300 mg, 0.799 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 懸濁液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (3.4 ml) を添加し、終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、水に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。得られた析出物を濾過し、乾燥することにより、trans-4-[[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル]アミノ]ベンズアミド (193 mg, 収率: 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.82-0.95 (2H, m), 1.20-1.42 (3H, m), 1.74-1.85 (4H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 2.77-2.81 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, m), 10.01 (1H, s).

【0085】

実施例 17

4-[(ピペリジン-4-イルメチル)アミノ]ベンズアミドの合成

(a) 1-ベンジルピペリジン-4-カルバルデヒドの合成

ジイソプロピルアミン (14.8 ml, 106 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、 -78°C にて 1.59 M-n-ブチルリチウム (7.98

ml, 12.7 mmol) を10分間かけて滴下し、30分間攪拌した。次に、 -78°C にて2M-トリメチルシリルジアゾメタン (6.34 ml, 12.7 mmol) を5分間かけて滴下し、30分間攪拌した。更に、 -78°C にて1-ベンジル-4-ピペリドン (2.0 g, 10.6 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を30分間かけて滴下し、 -78°C にて1時間、次いで室温にまで昇温し30分間攪拌、更に2時間還流した。反応終了後、反応液を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣の酢酸エチル (200 ml) 溶液に、室温にてシリカゲル (10 g) を加え、終夜攪拌した。次に、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1で溶出) で精製し、1-ベンジルピペリジン-4-カルバルデヒド (1.19 g, 55%) を得た。

(b) 4- { [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) メチル] アミノ } ベンズアミドの合成

1-ベンジルピペリジン-4-カルバルデヒド (406 mg, 2.00 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (8 ml) 溶液に、p-アミノベンズアミド (256 mg, 1.82 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (657 mg, 2.92 mmol)、及び酢酸 (0.12 ml, 2.10 mmol) を添加し、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=100/5で溶出) で精製し、4- { [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) メチル] アミノ } ベンズアミド (294 mg, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.16-1.24 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.67-1.72 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 3.42 (2H, s), 6.17 (1H, m), 6.51 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.80 (1H, m), 7.22-7.3

2 (5H, m), 7.48 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(c) 4-[(ピペリジン-4-イルメチル) アミノ] ベンズアミドの合成
4-{[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) メチル] アミノ} ベンズアミド
(200mg, 0.618mmol) のエタノール (8ml) 溶液に、ギ酸アン
モニウム (200mg)、10%-パラジウム/炭素 (40mg) を添加し、8
時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮し、4-[(ピペリ
ジン-4-イルメチル) アミノ] ベンズアミド (137mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.96-1.08 (2H, m),
1.58-1.66 (3H, m), 2.35-2.42 (2H, m), 2.
87-2.91 (4H, m), 6.17 (1H, m), 6.51 (2H, d
, $J=8.6$ Hz), 6.80 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.
60 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

【0086】

実施例 18

4-[(1-ベンジルピペリジン-3-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

1-ベンジル-3-ピペリドン・塩酸塩・一水和物 (487mg, 2.00m
mol) の 1, 2-ジクロロエタン (8ml) 溶液に、p-アミノベンズアミド
(256mg, 1.82mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (
657mg, 2.92mmol)、及び酢酸 (0.12ml, 2.10mmol)
) を添加し、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を 1N-水酸化ナトリウム水
溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネ
シウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、4-[(1-ベン
ジルピペリジン-3-イル) アミノ] ベンズアミド (110mg, 20%) を得
た。

融点: 158~160°C

【0087】

実施例 19

4- (ピペリジン-3-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例 18 で得た 4- [(1-ベンジルピペリジン-3-イル) アミノ] ベンズアミド (70 mg, 0.226 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (70 mg)、10%-パラジウム/炭素 (15 mg) を添加し、4 時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮し、4- (ピペリジン-3-イルアミノ) ベンズアミド (49 mg, 収率: 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30-1.42 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.89 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 2.39-2.45 (1H, m), 2.75-2.79 (1H, m), 3.00-3.04 (1H, m), 3.41 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.53 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.80 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

【0088】

実施例 20

4- [(1-ベンジルピロリジン-3-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

1-ベンジル-3-ピロリドン (894 mg, 5.00 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (20 ml) 溶液に、p-アミノベンズアミド (646 mg, 4.59 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.64 g, 7.27 mmol)、及び酢酸 (0.3 ml, 5.24 mmol) を添加し、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=100/5で溶出) で精製し、4- [(1-ベンジルピロリジン-3-イル) アミノ] ベンズアミド (435 mg, 30%) を得た。

融点: 160~162°C

【0089】

実施例 21

4- (ピロリジン-3-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例 20 で得た 4-[(1-ベンジルピロリジン-3-イル) アミノ] ベンズアミド (236 mg, 0.799 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (236 mg)、10%-パラジウム/炭素 (50 mg) を添加し、3 時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮し、4-(ピロリジン-3-イルアミノ) ベンズアミド (158 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ -(DMSO- d_6) δ ; 1.50-1.56 (2H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.54-2.60 (1H, m), 2.69-2.89 (2H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.78 (1H, m), 6.16 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.83 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

【0090】

実施例 22

4-[(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメートの合成
トランス-4-アミノシクロヘキサノール (8.06 g, 70.0 mmol) のtert-ブタノール懸濁液 (122.5 ml) に、室温において水酸化ナトリウム (2.91 g, 72.8 mmol) の水溶液 (52.5 ml) を加えた後に、ジ-tert-ブチル ジカルボネート (15.9 g, 72.9 mmol) を加え、室温において終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、n-ヘキサンで抽出した。懸濁した有機層を濾過後、乾燥し、tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (2.70 g) を白色固体として得た。また、水槽を 1N-塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製をすることにより、tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (11.3 g) (併せて 14.0 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.06-1.20 (4H, m),

1. 35 (9H, s), 1. 69-1. 76 (4H, m), 3. 12-3. 31 (2H, m), 4. 48 (1H, s), 6. 64 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

(b) tert-ブチル 4-オキソシクロヘキシルカルバメートの合成
塩化オキサリル (1. 7 ml, 19. 5 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に、 -60°C でジメチルスルホキシド (2. 0 ml, 28. 2 mmol) の塩化メチレン溶液 (6 ml) を10分間かけて滴下し、更に -60°C において10分間攪拌した。次いでtert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (2. 56 g, 11. 9 mmol) の塩化メチレン溶液 (140 ml) を35分間かけて滴下し、 -60°C において40分間攪拌した。トリエチルアミン (8. 4 ml, 60. 3 mmol) を -60°C において加えた後に、室温まで自然に昇温した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製をすることにより、tert-ブチル 4-オキソシクロヘキシルカルバメート (2. 23 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 06-1. 20 (4H, m), 1. 35 (9H, s), 1. 69-1. 76 (4H, m), 3. 12-3. 31 (2H, m), 4. 48 (1H, s), 6. 64 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

(c) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } シクロヘキシルカルバメートの合成

tert-ブチル 4-オキソシクロヘキシルカルバメート (427 mg, 2. 00 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (8 ml) 溶液に、p-アミノベンズアミド (256 mg, 1. 82 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (657 mg, 2. 92 mmol)、及び酢酸 (0. 12 ml, 2. 10 mmol) を添加し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグ

ネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製（クロロホルム／酢酸エチル）を行い、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } シクロヘキシルカルバメート (338 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.14-1.29 (1H, m), 1.3-3.7 (s, 9H, Boc), 1.57-1.60 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.36 (1H, m), 5.89-5.86 (1H, m), 6.50-6.54 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.76-6.79 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.59-7.60 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(d) 4- [(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } シクロヘキシルカルバメート (167 mg, 0.501 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (2.2 ml) を添加し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、濃縮することにより、4- [(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 (230 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.15-1.45 (2H, m), 1.63-1.71 (3H, m), (1H, m), 3.21-3.30 (1H, m), 6.54-6.57 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.84 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.61-7.62 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

【0091】

実施例 23

4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (200 mg, 2.00 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (8 ml) 溶液に、p-アミノベンズアミド (256 mg, 1.82 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (657 mg

、2.92 mmol)、及び酢酸(0.12 ml, 2.10 mmol)を添加し、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3で溶出)で精製し、4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ベンズアミド(186 mg, 46%)を得た。

融点: 208~210℃

【0092】

実施例 24

4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド・トリフロオロ酢酸塩の合成
(a) tert-ブチル 4-[4-(アミノカルボニル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

p-ヒドロキシベンズアミド(343 mg, 2.50 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、tert-ブチル 4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート(503 mg, 2.50 mmol)及びトリフェニルホスフィン(656 mg, 2.50 mmol)を加えた後に、氷冷下にてエチル アゾジカルボキシレート(1.15 ml, 2.50 mmol)を添加し、室温にて終夜攪拌した。次に、反応混合物を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=99/1)で精製し、tert-ブチル 4-[4-(アミノカルボニル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(169 mg, 21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39 (s, 9H), 1.45-1.60 (1H, m), 1.89-1.92 (1H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 4.61-4.66 (1H, m), 6.99 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.15 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.81 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(b) 4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド・トリフロオロ酢酸塩の合成

tert-ブチル 4-[4-(アミノカルボニル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (35 mg, 0.109 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を添加し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、濃縮することにより、4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 (24 mg, 収率: 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.74-1.84 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 3.05-3.24 (4H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.19 (1H, m), 7.83 (3H, m), 8.55 (1H, m).

【0093】

実施例 25

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ] ベンズアミドの合成

実施例 24 で得た 4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 (125 mg, 0.375 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (7 ml) 溶液に、ベンズアルデヒド (0.076 ml, 0.748 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (169 mg, 0.750 mmol) を添加し、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=100/1 で溶出) で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ] ベンズアミド (44 mg, 38%) を得た。

融点: 166~168°C

【0094】

実施例 26

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例 10 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミド (309 mg, 0.999 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、

酢酸 (0.29 ml, 5.07 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.67 g, 8.00 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (314 mg, 5.00 mmol) を氷冷下にて添加した後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=97/3で溶出) で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ] ベンズアミド (240 mg, 74%) を得た。

融点: 181~183℃

【0095】

実施例 27

4-[(メチル (ピペリジン-4-イル) アミノ) ベンズアミド] の合成

実施例 26 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ] ベンズアミド (180 mg, 0.557 mmol) のエタノール (7 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (180 mg)、10%-パラジウム/炭素 (36 mg) を添加し、3.5 時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮し、4-[(メチル (ピペリジン-4-イル) アミノ) ベンズアミド] (131 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.54-1.66 (4H, m), 2.57-2.66 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.99-3.03 (2H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 6.74 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 6.89 (1H, br s), 7.60 (1H, br s), 7.70 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

【0096】

実施例 28

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-メトキシベンズアミドの合成

(a) メチル 2-メトキシ-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンゾエートの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン (1.25 g, 6.60 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (28 ml) 溶液に、メチル 4-アミノ-2-メトキシベンゾエート (1.11 g, 6.00 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.16 g, 9.58 mmol) 及び酢酸 (0.41 ml, 7.16 mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=3/1で溶出) で精製し、メチル 2-メトキシ-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンゾエート (1.21 g, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.34-1.44 (2H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.28-3.32 (1H, m), 3.45 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.16 (1H, s), 6.34 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.21-7.34 (5H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

(b) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシ安息香酸の合成

メチル 2-メトキシ-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンゾエート (885 mg, 2.50 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) /メタノール (4 ml) 混合溶液に、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) を加え、室温にて6時間攪拌した。4N-水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えた後に、室温にて終夜攪拌した。さらに4N-水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えた後に、室温にて再度終夜攪拌した。反応終了後、氷冷下において1N-塩酸を加え中和し、混合物を濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール混合溶液に懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1で溶出) で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキ

シ安息香酸 (695 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33-1.44 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.16 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.17 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.22-7.34 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

(c) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシベンズアミドの合成

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシ安息香酸 (221 mg, 0.649 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (187 mg, 0.975 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (132 mg, 0.977 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.45 ml, 2.58 mmol) 及び塩化アンモニウム (70 mg, 1.31 mmol) を添加し、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=200/1で溶出) 並びにプレパラティブTLC (クロロホルム/メタノール=90/10で展開) で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシベンズアミド (56 mg, 25%) を得た。

融点: 155~157℃

【0097】

実施例29

2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例28で得た4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシベンズアミド (46 mg, 0.136 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (46 mg)、10%-パラジウム/炭素 (10

mg) を添加し、3.5 時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮し、2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミド (34 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.34-1.37 (2H, m), 1.88-1.92 (3H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.82 (3H, s), 6.21-6.23 (3H, m), 7.03 (1H, br s), 7.31 (1H, br s), 7.66 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

【0098】

実施例 30

3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

(a) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-メトキシ安息香酸の合成

1-ベンジル-4-ピペリドン (1.51 g, 7.98 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (18 ml) 溶液に、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸 (682 mg, 4.00 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.52 g, 11.2 mmol) 及び酢酸 (1.4 ml, 24.5 mmol) を添加した後、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル及びクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=200/1で溶出) で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-メトキシ安息香酸 (871 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.33-1.44 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.16 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.17 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.22-7.34 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

(b) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メトキシベンズアミドの合成

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メトキシ安息香酸(225mg, 0.661mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(190mg, 0.991mmol)、71-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(134mg, 0.992mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.46ml, 2.64mmol)及び塩化アンモニウム(71mg, 1.33mmol)を添加し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=1/1で溶出)で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メトキシベンズアミド(159mg, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.43-1.53 (2H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.80 (3H, s), 5.20 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21-7.34 (6H, m), 7.43 (1H, dd, $J=1.8, 8.4\text{ Hz}$).

(c) 3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メトキシベンズアミド(90mg, 0.265mmol)のエタノール(8ml)溶液に、ギ酸アンモニウム(90mg)、10%-パラジウム/炭素(18mg)を添加し、3.5時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮し、3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミド(71mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.23-1.35 (2H, m),

1. 82-1. 86 (3H, m), 2. 50-2. 59 (2H, m), 2. 91-2. 95 (2H, m), 3. 34 (1H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 89 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6. 55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6. 90 (1H, br s), 7. 31 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7. 38 (1H, dd, $J=1.7, 8.1$ Hz), 7. 62 (1H, br s).

【0099】

実施例31

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチルベンズアミドの合成

(a) メチル 3-メチル-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンゾエートの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン (625 mg, 3.30 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (14 ml) 溶液に、メチル 4-アミノ-3-メチルベンゾエート (496 mg, 3.00 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.08 g, 4.79 mmol) 及び酢酸 (0.21 ml, 3.67 mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=200/1で溶出) で精製し、メチル 3-メチル-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンゾエート (306 mg, 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 50-1. 60 (2H, m), 1. 85-1. 88 (2H, m), 2. 03-2. 09 (2H, m), 2. 09 (3H, s), 2. 78-2. 82 (2H, m), 3. 35 (1H, m), 3. 47 (2H, s), 3. 72 (3H, s), 5. 16 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6. 61 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 21-7. 34 (5H, m), 7. 55 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7. 52 (1H, dd, $J=1.8, 8.6$ Hz).

(b) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチル安息香酸の合成

メチル 3-メチル-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンゾエート (292 mg, 0.863 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (2 ml) との混合溶液に、4 N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.87 ml) を加え、室温にて6時間攪拌した。4 N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 ml) を加えた後に、室温にて終夜攪拌した。さらに4 N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 ml) を加えた後に、室温にて再度終夜攪拌した。反応終了後、氷冷下において1 N-塩酸を加え中和した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=95/5で溶出) で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチル安息香酸 (152 mg, 収率: 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.52-1.59 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.78-2.81 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.47 (2H, s), 5.07 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21-7.34 (5H, m), 7.53 (1H, d), 7.59 (1H, dd).

(c) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチルベンズアミドの合成

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチル安息香酸 (140 mg, 0.432 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (46 mg, 0.860 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (88 mg, 0.651 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.3 ml, 1.72 mmol) 及び塩化アンモニウム (46 mg, 0.860 mmol) を添加し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をプレパラティブTL

C (クロロホルム/メタノール=95/5で展開)で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチルベンズアミド(93mg, 収率:67%)を得た。

融点:156~158℃

【0100】

実施例32

3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例31で得た4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチルベンズアミド(74mg, 0.229mmol)のエタノール(5ml)溶液に、ギ酸アンモニウム(74mg)、10%-パラジウム/炭素(15mg)を添加し、3.5時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮し、3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミド(59mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44-1.55 (2H, m), 1.91-1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.72-2.79 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.46 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.84 (1H, br s), 7.53-7.57 (3H, m)。

【0101】

実施例33

4-[(1-ベンジルアゼパン-4-イル)アミノ]ベンズアミドの合成

(a) 1-ベンジル-4-アゼパノンの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン(2.0g, 10.6mmol)のメタノール(4ml)溶液に、-15℃にてN-メチル-N-ニトロソウレタン(1.39ml, 10.8mmol)を-5℃以下を保つように30分間かけて滴下した。この間に、酸化バリウム(65mg, 0.423mmol)を少量ずつ加えた。-15℃にて終夜攪拌後、濾過して得られた濾液を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加えた。不溶物を濾別した後に、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1で溶出）で精製し、1-ベンジル-4-アゼパノン（662 mg, 31%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.84 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.73 (4H, s), 3.65 (2H, s), 7.25 (5H, m).

(b) 4-[(1-ベンジルアゼパン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

1-ベンジル-4-アゼパノン (203 mg, 0.903 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (5 ml) 溶液に、p-アミノベンズアミド (127 mg, 0.903 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (326 mg, 1.45 mmol) 及び酢酸 (0.06 ml, 1.05 mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝9／1）及びプレパラティブTLC（酢酸エチル／メタノール＝10／1）で精製し、4-[(1-ベンジルアゼパン-4-イル) アミノ] ベンズアミド (27 mg, 8.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.58-1.91 (6H, m), 2.54-2.57 (4H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 3.63 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.47 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.81 (1H, br s), 7.22-7.32 (5H, m), 7.49 (1H, br s), 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

【0102】

実施例 34

4-(アゼパン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例 33 で得た 4-[(1-ベンジルアゼパン-4-イル) アミノ] ベンズ

アミド (20 mg, 0.0618 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (20 mg)、10%-パラジウム/炭素 (6 mg) を添加し、3.5 時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮し、4-(アゼバン-4-イルアミノ) ベンズアミド (16 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39-1.90 (6H, m), 2.464-2.81 (3H, m), 3.50-3.52 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.47 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.81 (1H, br s), 7.45 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

【0103】

実施例 35

エチル 3-{[4-(アミノカルボニル)フェニル]アミノ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの合成

p-アミノベンズアミド (953 mg, 7.00 mmol) のメタノール (42 ml) 溶液に、酢酸 (2.0 ml, 34.9 mmol) 及びN-エトキシカルボニル-4-トロピノン (2.11 g, 10.5 mmol) を室温にて添加した後に、氷水浴中でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.20 g, 35.0 mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。次に、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、エチル 3-{[4-(アミノカルボニル)フェニル]アミノ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (419 mg, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.18 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.70-1.87 (4H, m), 2.06-2.08 (4H, m), 3.58-3.59 (1H, m), 4.04 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.08-4.10 (2H, m), 6.14 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 6.52 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.84 (1H, br s), 7.53 (1H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

【0104】

試験例1 Rhokinaseリン酸化阻害アッセイ

牛の脳抽出画分は、以下のように調製した。すなわち、牛の脳より灰白質を細切後、2倍量の免疫沈降用緩衝液(10mM トリスヒドロキシメチルアミノメタン(Tris)(pH 7.5), 1% トリトン X-100, 0.5% NP-40, 150mM NaCl, 20mM フッ化ナトリウム, 1mM エチレンジアミン四酢酸(EDTA), 1mM エチレングリコールビス(β -アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-四酢酸(EGTA), 0.2mM フッ化フェニルメチルスルホニル(PMSF))に懸濁し、ポリテトラフルオロエチレン製のポッター型ホモジェナイザーを用いて組織を破壊した。20 000 gで15分間の遠心を行った後、上清を回収し、さらに100 000 g、60分間の超遠心を行った。その上清を回収し、牛の脳抽出画分とした。

また、抗Rhokinase抗体固定化プレートを下のように作製した。すなわち、二次抗体(抗ヤギIgG (Fc) 抗体)をリン酸緩衝生理食塩水(Phosphate-Buffered Saline: PBS)で1/300 (1 μ l抗体/300 μ l PBS)に希釈し、96穴ELISAプレートの各穴に100 μ lずつ添加した。室温で2時間の吸着を行った後、上清を取り除いた。その後、100 μ lのPBSを添加後、上清を取り除いた(この洗浄操作を2回実施)。洗浄後、100 μ lのブロッキング緩衝液(0.05% Tween 20, 0.25% 牛血清アルブミン(脂肪酸フリー)/PBS)を添加し、室温で1時間のブロッキングを行った。ブロッキング後、100 μ lのブロッキング緩衝液で洗浄を2回行い、PBSで1/200(0.5 μ l(0.1 μ g)/100 μ l)希釈された一次抗体(抗ROKII (Rhokinase)ペプチド抗体)を100 μ l添加し、室温で2時間の吸着を行った。吸着後、100 μ lのブロッキング緩衝液で1回洗浄した。さらに100 μ lのブロッキング緩衝液を添加し、抗Rhokinase抗体固定化プレートとした。

【0105】

上記プレートを用いて牛脳抽出画分からRhokinaseを選択的に固定化し、Rhokinaseリン酸化アッセイを行なった。1.5mg/mlに調製した牛の脳抽出液を抗体固定化プレートに100 μ l添加し、4℃、1時間反応させることによって、Rhokinaseをプレートに固定化した。反応終了後、上清を捨て、100 μ l免疫沈降用緩衝液で3回洗浄した。さらに100 μ l 緩衝液A (50 mM Tris (pH 7.5

), 10mM MgCl_2 , 150mM NaCl)で3回洗浄した。上清を除いたプレートに、上記の反応緩衝液(50mM Tris-HCl(pH 7.5), 2mM EDTA, 10mM MgCl_2)を40 μl 添加した。さらに化合物を含んだアデノシン5' -トリフォスフェイト(ATP)緩衝液(0.1 μM ATP (6 nM [γ - ^{32}P] ATPを含む), 10 μg ヒストン (HF2A))を調製し、その溶液10 μl をプレートに加えることによって反応を開始した。反応は、室温4時間で行った。反応停止は、最終濃度75mMのリン酸溶液、50 μM ATPを添加することによって行った。反応終了後、ベータプレート1205(Wallac社)専用のホスホセルローフィルターに反応液を50 μl スポットした。スポット終了後、そのフィルターを75mMのリン酸溶液150mlで10分間洗浄した。この洗浄操作を3回繰り返し行った。洗浄終了後、そのフィルターを乾燥させ、セロハンの袋で包み、液体シンチレーションカクテルを10ml加えた。そのフィルターにトラップされたエネルギー量(β 線放射能カウント数)をベータプレート1205で測定した。

R h o キナーゼが含まれていないサンプルのカウント数をバックグラウンド(=活性0%)とし、化合物が含まれていないサンプルのカウント数(R h o キナーゼリン酸化活性)を活性率100%とした。リン酸化反応を50%阻害する化合物濃度をR h o キナーゼの IC_{50} 値とした。

本試験において、実施例10の化合物のR h o キナーゼ IC_{50} 値は0.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

【0106】

【発明の効果】

本発明化合物はR h o キナーゼ阻害作用を有し、R h o キナーゼの阻害およびR h o キナーゼ阻害による Na^+/H^+ 交換輸送系阻害等の二次的な作用によって病態が改善されると考えられる疾患、例えば平滑筋弛緩作用に基づく高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息もしくは血小板凝集亢進による疾患(慢性動脈閉塞症、脳卒中)、細胞の過剰増殖・遊走・線維化(例えば線維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖、血管内皮細胞増殖など)抑制作用に基づく動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌等の疾患、および心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、A I D S、

骨粗鬆症などの骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、また網膜症、緑内障、勃起不全等の治療薬として有用である。

（表）

（表）

【書類名】

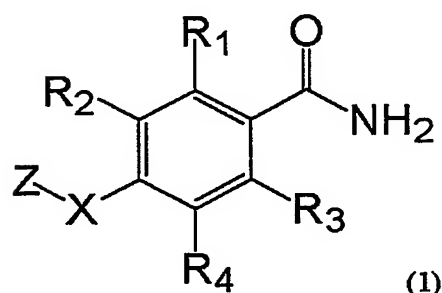
要約書

【要約】

【課題】 R h oキナーゼ阻害作用を有し、R h oキナーゼの阻害およびR h oキナーゼ阻害による Na^+/H^+ 交換輸送系阻害等の二次的な作用によって病態が改善され则认为られる疾患、例えば高血圧症等の治療に有用な化合物を提供する。

【解決手段】 式(1)：

【化1】



(1)

[式中、Xは単結合または置換もしくは無置換の低級アルキレン基を、Zは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基等を、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一もしくは異なって水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基等を表す。]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【選択図】 なし。

特 2002-101081

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-101081
受付番号	50200480144
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成14年 4月 4日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 4月 3日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000183370]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

氏 名 住友製薬株式会社